

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_ Е. И. Шишаккая

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

06.03.01 Биология

Особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета  
при хроническом гастрите, инфицированном *H. pylori*

Научный руководитель \_\_\_\_\_ профессор, д.м.н.О. В. Смирнова

Выпускник \_\_\_\_\_ Ю. В. Бубнова

Красноярск 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>1 Обзор литературы</b> .....	6
1.1 Основные представления об этиологии и патогенезе хронического гастрита.....	6
1.1.1 Классификация гастритов.....	7
1.1.2 Этиология и патогенез хронического гастрита.....	8
1.1.3 Патогенез <i>H. pylori</i> .....	11
1.1.4 Клинические проявления хронического гастрита.....	12
1.1.5 Диагностика и лечение хронического гастрита.....	13
1.2 Особенности клеточного звена иммунитета при хронических гастритах.....	16
1.3 Особенности гуморального звена иммунитета при хронических гастритах.....	19
<b>2 Материалы и методы</b> .....	23
2.1 Материалы.....	23
2.2 Методы.....	24
2.2.1 Серологические методы исследования.....	24
2.2.2 Иммунологические методы исследования.....	24
2.2.3 Статистические методы исследования.....	26
<b>3 Результаты исследования</b> .....	27
3.1 Особенности работы клеточного звена иммунитета у больных хроническим гастритом, ассоциированным с <i>H. pylori</i> .....	27
3.2 Особенности работы гуморального звена иммунитета у больных хроническим гастритом, ассоциированным с <i>H. pylori</i> .....	36
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	39
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	40
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	41

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хронический гастрит (ХГ) считается одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, так как около половины населения мира страдают данной патологией. ХГ был изучен ещё в первых десятилетиях 20-го века, но особое внимание учёных он привлёк в 1982 году, после открытия бактерии *Helicobacter pylori* Р. Уорреном и Б. Маршаллом. Выяснилось, что в большинстве случаев причиной гастрита является инфицирование данным микроорганизмом ещё в детском возрасте, впоследствии вызывающее многоступенчатое и прогрессирующее течение заболевания. Исключением является гастрит аутоиммунного происхождения [1].

Распространенность инфекции *H. pylori* снижается в развитых странах, процент заражённых людей в них составляет 25% – 50%, в развивающихся странах показатели распространения высоки и достигают 70% – 90%, что связано с высокой плотностью населения и плохим социально-экономическим статусом в таких странах [2].

Начальным этапом течения ХГ является поверхностное воспаление в совокупности с нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки желудка (СОЖ), приводящей к её повреждению. Хронический гастрит прогрессирует поэтапно, в течение многих лет, приводя к атрофическому гастриту, который характеризуется потерей нормальных слизистых желез оболочки желудка. Утраченные слизистые железы замещаются новыми незрелыми железистыми и эпителиальными элементами кишечного типа, напоминающими железы и эпителий в толстой или тонкой кишке, что приводит к возникновению кишечной метаплазии. В дальнейшем метаплазия переходит в дисплазию и аденокарциному [3].

Ежегодный риск прогрессирования ХГ от одного этапа к другому оценивается в среднем в 2-3%. Приблизительно у 50% пациентов в течение жизни хронический гастрит перейдет в атрофическую форму. Вероятность развития рака желудка возрастает экспоненциально с прогрессированием гастрита из неатрофической формы в атрофическую [4].

Как правило, возникновение рака желудка рассматривается как следствие многофакторного процесса, включающего реакции организма хозяина на инфицирование, бактериальную вирулентность и другие факторы окружающей среды. Исследования показали, что опосредованная антибиотиками эрадикация *H. pylori* значительно снижает частоту предраковых поражений и, таким образом, подчеркивает роль инфекции на ранних стадиях канцерогенеза желудка [5].

Колонизация желудка *H. pylori* индуцирует развитие иммунного ответа организма хозяина, не приводящего к полному уничтожению возбудителя. Это связано с тем что, в отличие от других внеклеточных патогенов, бактерия *H. pylori* индуцирует иммунный ответ преимущественно клеточного типа, направленный на защиту организма от внутриклеточных возбудителей. Многие исследования подтвердили, что патогенез инфекции *H. pylori* в значительной степени обусловлен иммунной системой хозяина, особенно клеточным иммунным ответом. Эпителиальный слой желудка секретирует хемокины для инициации врожденного иммунитета и активирует нейтрофильную инфильтрацию СОЖ. Помимо нейтрофилов, в состав воспалительного инфильтрата входят Т-лимфоциты, В-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги [6].

Следовательно, хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, является predisposing фактором к развитию рака желудка.

Исходя из этого, целью данной работы явилось исследование особенностей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить абсолютное и относительное содержание  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD95^+$ ,  $HLA-DR^+$  клеток у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

2. Определить содержание некоторых иммуноглобулинов (А, G, М, Е) в сыворотке крови у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

Работа проводилась на базе лаборатории клинической патофизиологии НИИ Медицинских проблем Севера.

## 1 Обзор литературы

### 1.1 Основные представления об этиологии и патогенезе хронического гастрита

Хронический гастрит представляет собой длительно текущее воспаление, которое характеризуется наличием дистрофических процессов в СОЖи сопровождается нарушениями клеточного обновления, развитием атрофии, функциональной и структурной перестройкой с разнообразными клиническими проявлениями[7].

Среди населения Российской Федерации частота данного заболевания каждым годом возрастает на 1,4%. Очень часто хронический гастрит является причиной развития таких заболеваний, как язва и рак желудка. Поэтому данная патология является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии [8].

Благодаря открытию бактерии *Helicobacter pylori* Б. Маршаллом и Р. Уорреном выяснилось, что приблизительно 80% случаев возникновения данного заболевания связанос этим возбудителем. Однако, по данным литературных источников, далеко не у всех инфицированных людей присутствуют какие-либо симптомы, свидетельствующие о заболевании. Остальные 10–15% случаев заболевания приходятся на одну из форм хронического гастрита – аутоиммунный атрофический гастрит и около 5% – на особые формы гастрита[9].

По мере изучения патогенных свойств микроорганизма, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) в 1994 году признала бактерию *H. pylori* канцерогеном I порядка, содействующим возникновению некардиального рака желудка (НРЖ) [10, 11].

В 1988 году колумбийский профессор патологии Pelayo Correa представил последовательность патологических изменений в СОЖ при хроническом гастрите от нормального состояния до возникновения рака[12]. Согласно каскаду Корреа, при инфицировании бактерией *H. pylori* первой ступенью развития патологических изменений является

возникновении хронического гастрита, который у 50% пациентов может стать атрофическим. При атрофическом гастрите происходит нарушение регенерации СОЖ и процессов деления эпителиальных клеток, железы желудка замещаются на клетки кишечного типа, это способствует возникновению кишечной метаплазии. В случае отсутствия устранения предрасполагающих факторов метаплазия трансформируется в дисплазию и появляется высокий риск злокачественного перерождения [13].

#### 1.1.1 Классификация гастритов

Основными формами хронического гастрита являются поверхностный и атрофический гастриты. Данные термины были предложены в 1948 году немецким хирургом R. Schindler на основании данных эндоскопического исследования СОЖ. Преимуществом данной классификации служит заложенный в основу принцип сохранности или утраты нормальных желез слизистой оболочки, что имеет функциональное и прогностическое значение [14].

В 1990 году была предложена Сиднейская классификация гастритов, согласно которой диагноз должен формулироваться на основании четырех признаков заболевания:

1. Локализация патологического процесса;
2. Гистологические изменения, выявленные при исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка;
3. Макроскопические изменения, выявленные при эндоскопии желудка;
4. Вероятные этиологические факторы.

Перечисленные характеристики оцениваются с использованием визуально-аналоговой шкалы, полуколичественно по степени: норма, слабый, умеренный и выраженный гастрит [15].

В 1996 году была сформулирована Хьюстонская классификация гастритов, которая внесла в Сиднейскую систему важные дополнения, в соответствии с которыми различают:

1. Неатрофический (поверхностный) гастрит – в качестве этиологического фактора указывается *H. pylori*;
2. Атрофический гастрит – мультифокальный атрофический гастрит ассоциирован с инфекцией *H. pylori*, атрофический гастрит тела желудка имеет аутоиммунную природу;
3. Особые формы хронического гастрита – химический, лимфоцитарный, эозинофильный, гранулематозный, лучевой [15].

В последние годы стали отмечать ограничения данной классификации, связанные с низкой информативностью в отношении прогноза заболевания, отсутствием функциональной оценки секреторной функции желудка. В 2005 году патологи М. Rugge и R. Genta предложили использовать для классификации гастрита, оценки его степени и стадии систему, применяемую в классификации гепатитов. Под степенью гастрита понималась выраженность воспалительной инфильтрации, под стадией — выраженность атрофии. По аналогии с классификацией гепатита такая система должна была дать достаточно полную характеристику гастрита и отразить его динамику от обратимого воспаления до выраженной атрофии, ассоциированной с повышенным риском рака желудка [16].

В 2008 году была образована международная группа экспертов, включающая в себя ряд известных патологоанатомов и клиницистов, которая разработала новую систему оценки гастрита под названием OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). В соответствии с данной системой осуществляется оценка гистологической выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе и теле желудка с последующим определением степени и стадии хронического гастрита [17].

#### 1.1.2 Этиология и патогенез хронического гастрита

В развитие хронического гастрита вносят вклад факторы экзогенного и эндогенного характера. К экзогенным факторам относятся нарушение питания, курение и злоупотребление алкоголем, токсические



вещества, продолжительный прием лекарственных препаратов, повреждающих СОЖ, бактериальные инфекции (преимущественно *H. pylori* инфекция). Эндогенные факторы включают наследственную предрасположенность, хронические инфекционные и аутоиммунные заболевания, патологии эндокринной системы, нарушения обмена веществ [18].

При хроническом гастрите, ассоциированном с *H. pylori* инфекцией, изменения СОЖ протекают в несколько стадий, абсолютно обратимыми из которых считаются лишь две ранние стадии - инфицирование *H. pylori* и возникающий вследствие этого поверхностный хронический гастрит [19].

Развитие инфекции происходит в результате колонизации СОЖ бактериями, которая возможна благодаря наличию факторов вирулентности, позволяющих выживать микроорганизмам в агрессивной среде желудка. Мощные жгутики способствуют быстрому движению бактерии с последующим преодолением кислотного и слизистого барьеров желудка, а также облегчают агрегацию на поверхности эпителиальных клеток. Бактерии выделяют в просвет желудка фермент уреазу, который расщепляет мочевины с образованием углекислого газа и аммиака, тем самым способствуя нейтрализации соляной кислоты и повышению pH желудочного сока. Так бактерия создаёт вокруг себя локальную среду, наиболее благоприятную для дальнейшего существования. Уреаза *H. pylori* располагается и на поверхности микробов – в слое гликокаликса и, являясь сильным антигеном, связывает антитела, тем самым защищая микроорганизм от воздействия со стороны иммунной системы [12].

Благодаря своей способности к длительной персистенции, бактерия *H. pylori* провоцирует развитие воспалительной инфильтрации СОЖ. Инфицирование данным микроорганизмом приводит к развитию иммунного ответа преимущественного клеточного типа. На первом этапе развития патологии происходит инфильтрация СОЖ нейтрофилами, которая реализуется двумя различными механизмами. Первый механизм опосредован выделением

бактерией активирующего нейтрофилы белка, второй – через стимуляцию экспрессии эпителиальными клетками цитокина ИЛ-8, который способствует скоплению макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в месте воспаления в активной фазе инфекции [15, 20].

Прибывшие к месту воспаления гранулоциты выделяют активные формы кислорода (АФК) и провоспалительные цитокины, которые способствуют повреждению и гибели эпителиальных клеток. В таких условиях на фоне прогрессирования воспаления и нарушения регенерации СОЖ постепенно формируются атрофия, метаплазия и дисплазия, высок риск формирования эрозивных и язвенных дефектов, рака желудка [21].

Атрофический гастрит — это форма хронического гастрита, характеризующаяся прогрессирующим воспалением и истончением СОЖ, уменьшением количества желудочных желез и секреторной недостаточностью. Сохранившиеся железы желудка подвергаются дисрегенераторным изменениям: уменьшается количество главных и париетальных клеток, происходит мукоидизация главных клеток, появляются клетки-гибриды, сочетающие признаки разных клеток. Развитие атрофии имеет аутоиммунное происхождение или является следствием прогрессирования *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Обсемененность бактериями СОЖ коррелирует с тяжестью воспалительного процесса и степенью атрофии. Атрофический гастрит протекает бессимптомно или проявляется неспецифической симптоматикой в течение многих лет и часто остаётся не диагностированным [22].

Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, возникает в результате персистенции микроорганизма, провоцирующего повышение агрессивности желудочного содержимого на фоне ослабления защитных свойств СОЖ. CD4<sup>+</sup> - лимфоциты, макрофаги и эпителиальные клетки выделяют интерлейкины 1 и 2, интерферон-γ и другие цитокины, которые способствуют поддержанию воспаления СОЖ.

Развивающийся при этом иммунный ответ приводит к деструкции эпителия и не обеспечивает уничтожение бактерии[21, 23].

Таким образом, патогенетический механизм развития нарушений при хроническом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, можно представить в следующем виде. Персистенция микроорганизма в желудке сопровождается выделением бактериальных ферментов и экзотоксинов, которые индуцируют развитие воспалительной реакции и повреждение эпителиальных клеток СОЖ. Нарушение целостности слизистой оболочки сопровождается повышенным выбросом свободных радикалов, снижением активности антиоксидантной системы организма. При этом происходит нарушение регуляции иммунного ответа макроорганизма, что способствует хронизации инфекции и дальнейшему развитию патологического процесса[24].

### 1.1.3 Патогенез *H. pylori*

Бактерия *H. pylori* имеет широкий набор факторов патогенности, которые обеспечивают выживание, успешную колонизацию СОЖ и адаптацию микроорганизма в агрессивной среде желудка [22].

Клинический исход инфицирования связан с комплексом взаимодействий между бактериальными патогенными факторами, ответной реакцией организма хозяина и факторами среды. Различия в последствиях инфицирования *H. pylori* можно объяснить тем, что одни штаммы являются более вирулентными, чем другие. В патогенезе хеликобактерной инфекции ведущая роль отводится двум экзотоксинам, продуцируемым бактерией, — вакуолизирующему цитотоксину VacA и цитотоксин - ассоциированному протеину CagA[25].

Вакуолизирующий цитотоксин - ассоциированный ген присутствует в геноме всех штаммов *H. pylori*. Существуют различные аллельные комбинации (s1, s2, i1, i2, m1, m2) и подтипы (s1a, s1b, s1c) этого гена, обуславливающие различную цитотоксическую активность микроорганизма. Штаммы s1m1 и s1m2 имеют самые высокие уровни цитотоксической активности и наибольшую

плотность колонизации СОЖ, а s2m2 штаммы проявляют незначительную цитотоксическую активность. Активность продуцируемого цитотоксина VacA возрастает по мере снижения pH желудочного сока. Этот токсин стимулирует вакуолизацию цитоплазмы в эпителиальных клетках и изменяет работу протонных насосов, влияя на поток ионов. VacA нарушает транспорт белков, увеличивает проницаемость мембран, повреждает цитоскелет, облегчает проникновение бактерий в цитоплазму эпителиальных клеток слизистой оболочки [26,27].

Другой цитотоксин - ассоциированный ген –CagA присутствует в геноме лишь некоторых штаммов *H. pylori*. Инфицирование такими штаммами увеличивает экспрессию рецепторов адгезии ELAM-1 клетками эндотелия, в связи с чем отмечается большая степень обсемененности бактерией СОЖ. Токсин CagA стимулирует продукцию эпителиоцитами цитокина ИЛ-8, способствуя поддержанию воспалительной реакции [26].

В настоящее время штаммы *H. pylori* подразделяют на 4 серотипа в зависимости от продуцирования микроорганизмами цитотоксинов VacA и CagA: тип I (CagA+, VacA+), тип Ia (CagA+, VacA-), тип Ib (CagA-, VacA+), тип II (CagA-, VacA-). Определение серотипа возбудителя у инфицированных пациентов имеет важное прогностическое значение. Пациенты с выявленными CagA(+) штаммами в большей степени подвержены риску развития язвенной болезни и рака желудка, чем инфицированные CagA(-) штаммами [28].

#### 1.1.4 Клинические проявления хронического гастрита

Хронический гастрит может сопровождаться как местными, так и общими расстройствами, чаще проявляющимися в периоды обострений заболевания. Местные признаки характеризуются симптомами желудочной диспепсии: нарушением процессов пищеварения, тяжестью и чувством давления, появляющихся вскоре после приёма пищи, отрыжкой, тошнотой, болями в области желудка, изжогой [29].

Общая симптоматика является следствием нарушения процессов пищеварения и всасывания питательных веществ в желудке и включает следующие проявления: слабость, раздражительность, усталость, нарушения пищевого поведения, метеоризм, гиповитаминоз. При хроническом гастрите, характеризующимся повышением секреторной функции желудка, могут появиться симптомы в виде расстройств дефекации: запоры, неустойчивый стул, вздутие живота. Часто они являются основой для формирования синдрома раздраженного кишечника [30].

Атрофическая форма хронического гастрита характеризуется схожими симптомами, проявляющимися при хроническом неатрофическом гастрите, а именно диспепсическими нарушениями, слабостью, нарушениями процессов переваривания пищи. В стадии секреторной недостаточности у больных может развиваться демпинг-синдром - слабость, бледность, потливость, сонливость, возникающие после приёма пищи. Иногда эти проявления сочетаются с кишечными расстройствами. Возможно развитие анемического синдрома из-за нарушения всасывания железа и витаминов в желудке [14].

Опасность хронического атрофического гастрита заключается в том, что развитие болезни протекает без явных болевых ощущений, а симптомы схожи с симптомами хронического гастрита, поэтому данная форма заболевания часто остаётся не диагностированной до возникновения предраковых состояний желудка [31].

#### 1.1.5 Диагностика и лечение хронического гастрита

Диагностика хронического гастрита включает комплекс различных методов исследования, благодаря которым выявляется не только само заболевание, но и определяется его форма и стадия развития. Начальным этапом диагностики является осмотр пациента врачом и сбор анамнеза [32]. Далее для получения более точной информации о состоянии желудка применяются инструментальные методы диагностики, к которым относятся:

- 1) фиброгастродуоденоскопия - эндоскопический метод исследования с взятием диагностических биопсий, данный метод позволяет визуально оценить состояние СОЖ, а полученный материал даёт возможность подтвердить визуальные изменения;
- 2) рентгенография с контрастным веществом – данный метод помогает выявить наличие атрофии, моторно-эвакуаторные нарушения;
- 3) внутрижелудочная Н-метрия – позволяет определить уровень кислотности желудочного сока [14, 29, 33, 34].

При диагностике хронического гастрита широко применяются лабораторные методы, позволяющие определить функциональное состояние желудка, а также установить точную причину патологии. К ним относятся:

- 1) общий анализ крови и общий анализ мочи – позволяют определить наличие воспалительного процесса в организме;
- 2) анализ кала на присутствие в нём следов крови – положительный при наличии изъязвлений СОЖ;
- 3) биохимический анализ крови – оценка уровня гастрина и пепсиногена;
- 4) иммунологическое исследование крови – выявление антител к *H. pylori*;
- 5) тесты на *H. pylori* – уреазный дыхательный тест, полимеразная цепная реакция (ПЦР), бактериологическое исследование [35, 36].

Оценить состояние СОЖ и стадию дегенеративного процесса при атрофической форме хронического гастрита позволяют методы, применяемые при диагностике хронического неатрофического гастрита, но также существуют специфические методы, такие как:

- 1) хромогастроскопия - исследование стенок желудка после их предварительной окраски, данный метод позволяет выявить истончение и сглаживание стенок;
- 2) исследование биоптата стенок желудка – выявление дистрофии и атрофии желёз;

3) серологический скрининг по методике биомаркерного анализа крови «Gastropanel», включающий определение в сыворотке крови IgGк *H.pylori*, пепсиногена 1, соотношения PG 1/2 и гастрина-17[15,31, 36].

Тактика лечения хронического гастрита зависит от этиологии, морфологии и стадии патологического процесса. Основной целью лечения является восстановление и снижение повреждающего действия на СОЖ. Регенерация СОЖ предполагает активацию процессов ее заживления, регресс атрофии и метаплазии. Комплексное лечение включает медикаментозную терапию, соблюдение диеты и физиотерапевтические процедуры [8].

Медикаментозная терапия нацелена на нормализацию кислотопродукции и эрадикацию хеликобактерной инфекции. Для регуляции выработки соляной кислоты и поддержания физиологического значения рН используют ингибиторы протонной помпы (ИПП). Средняя продолжительность лечения ИПП составляет от 4 до 8 недель, в случае атрофического гастрита длительная блокировка секреции соляной кислоты нежелательна, и сроки приёма препаратов сокращаются до 2 недель. ИПП препятствуют повреждению слизистой, связанному с действием соляной кислоты на нервные окончания, создавая условия для заживления [37].

Для устранения симптомов диспепсии используются прокинетики. Данные препараты способствуют расслаблению желудка при поступлении пищи и его опорожнению при переваривании, поэтому играют важную роль в восстановлении нормальной моторики желудка. Следующей группой препаратов, используемых в терапии хронического гастрита, являются гастропротекторы. Они оказывают заживляющее и противовоспалительное действие на СОЖ. К гастропротекторам относятся аналоги простагландинов и индукторы синтеза простагландинов, ингибирующие воспалительные цитокины и активацию нейтрофилов в СОЖ [38].

Лечение хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, предусматривает эрадикационную терапию. Согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса V, для устранения инфекции назначаются 3- или 4-

компонентные схемы антибактериальных препаратов в сочетании с ИПП в стандартных дозах[8,39].

В терапии заболеваний пищеварительного тракта особое значение отводится препаратам висмута. Они способны образовывать в кислой среде желудка нерастворимый белково-висмутовый комплекс, на который не действует желудочный сок и ферменты. Защитное покрытие фиксируется на поверхности эрозивно-язвенного дефекта и способно сохраняться в течение 5–6 дней, создавая благоприятные условия для восстановления СОЖ. Помимо этого препараты висмута обладают выраженным бактерицидным действием в отношении *H. pylori* [40].

В случае необходимости, при хроническом гастрите назначаются препараты соляной кислоты и ферментов желудочного сока. При развитии у пациента  $B_{12}$ -дефицитной анемии назначается заместительная терапия, включающая парентеральное введение витамина  $B_{12}$ . При хроническом гастрите, в зависимости от кислотности желудка, пациенту назначается определенная диета. Если заболевание сопровождается повышенной кислотностью, необходимо воздержаться от употребления продуктов, стимулирующих секрецию кислоты. При хроническом гастрите с пониженной кислотностью рекомендуется употреблять продукты, стимулирующие кислотообразование, а долго переваривающиеся продукты исключить из рациона[41].

## 1.2 Особенности клеточного звена иммунитета при хронических гастритах

Иммунная система – это защитная система организма, представляющая собой совокупность органов, тканей и клеток, обеспечивающих защиту организма от различных антигенов. Антигены – это молекулы, которые воспринимаются как чужеродные агенты, влекущие за собой специфические ответные реакции организма. В качестве антигена могут выступать различные вредоносные микроорганизмы– от вирусов до простейших паразитических организмов, а также ядовитые вещества и мутировавшие клетки собственного организма [42].



В иммунной системе существует большое количество вариантов идентификации и обезвреживания чужеродных тел. Этот процесс называется иммунным ответом. Все его реакции можно разделить на врожденные и приобретенные. Характерным отличием между ними является то, что приобретенный иммунитет обладает высокой специфичностью по отношению к конкретным типам антигенов, что позволяет ему быстрее и эффективнее обезвреживать их при повторном столкновении [43].

Органами иммунной системы являются костный мозг, тимус, селезенка, аппендикс, лимфатические узлы или лимфоидная ткань. В костном мозге и тимусе из стволовых клеток происходит дифференцировка лимфоцитов, поэтому они относятся к центральным органам иммунной системы. Остальные органы являются периферическими [44].

Клетками иммунной системы являются Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги и гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы). В тимусе происходит дифференцировка лимфоцитов, которые попадают в него из костного мозга. Такие лимфоциты называются тимусзависимыми, или Т-лимфоцитами. Другой вид лимфоцитов образуется тоже в костном мозге, но затем мигрирует в тимуснезависимые зоны лимфоидных органов, это В-лимфоциты [44].

Клеточное звено иммунитета представлено Т-лимфоцитами, которые распознают пептидные фрагменты чужеродных белков, встроенных в молекулы гистосовместимости. Такой молекулярный комплекс называется антигенпрезентирующим комплексом (АПК). После презентации антигена происходит активация Т-лимфоцитов, а затем их деление и дифференцировка в эффекторные клетки. Большая часть Т-лимфоцитов становится Т-киллерами – цитотоксическими лимфоцитами, осуществляющими иммунный цитолиз клеток-мишеней. Данный вид клеток экспрессирует на своей поверхности рецепторы  $CD8^+$ . Меньшая часть клеток выполняет регуляторную функцию: Т-хелперы, имеющие на своей поверхности рецепторы  $CD4^+$ , усиливают

иммунологическую реактивность В-лимфоцитов и CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, а Т-супрессоры, напротив, подавляют ее [45].

Дифференцировка хелперных CD4<sup>+</sup>-клеток в Th1 и Th2 типы определяет, какое звено иммунитета будет преобладать в ответ на патоген – гуморальное или клеточное. На процесс дифференцировки влияет природа и доза поступления антигена, тип АПК, костимуляторы активации этих клеток. Регуляторная функция Th1 заключается в специфической стимуляции клеточного, а Th2 – гуморального звеньев иммунитета [46].

В норме инфицирование бактерией *H. pylori* должно провоцировать активацию гуморального звена иммунитета, которое обеспечивает защиту организма от бактериальных инфекций. Однако после проникновения в эпителиоциты микроорганизм становится недоступным для антител. В этот момент наибольшее значение приобретает Th1-ответ, в результате которого возможно уничтожение эпителиальных клеток вместе с внутриклеточными патогенами. Трансформация Th-ответа сопровождается изменением содержания провоспалительных цитокинов в крови и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что приводит к инфильтрации СОЖ лимфоцитами и нейтрофилами, её деструкции [47].

Взаимодействие бактерии и Т-лимфоцитов, в конечном итоге, заканчивается активацией клеточного иммунитета. Однако в ряде случаев после взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками лимфоциты не получают стимуляции. Доказано, что подобная иммунологическая толерантность является следствием недостаточной экспрессии антигенов HLA класса II. В этом случае непрофессиональным антигенпрезентирующим клеткам отводится роль усиления и поддержки тканевых воспалительных реакций [48].

Причиной иммунологической недостаточности при инфекции *H. pylori* является снижение продукции Т-хелперов, которые совместно с макрофагами обеспечивают включение В-лимфоцитов в иммунный ответ [49].

Все это свидетельствует о том, что хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, сопровождается элементами дисфункции

клеточного звена иммунной системы, проявляющимися в снижении факторов иммунной защиты на фоне нарушения целостности эпителиального покрова желудка [50].

### 1.3 Особенности гуморального звена иммунитета при хронических гастритах

Гуморальный иммунитет защищает организм от внеклеточных патогенов – бактерий и их токсинов. Представителями данного звена являются В-лимфоциты, которые в ходе иммунного ответа дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела, связывающие растворимые антигены, способствуя их поглощению и расщеплению фагоцитами. Антитела связывают нативный антиген, поэтому не нуждаются в представлении антигена АПК. Однако им требуются дополнительные сигналы для пролиферации и дифференцировки, источником которых являются Т-хелперы [46].

В-лимфоциты специализируются на конкретных антигенах. При взаимодействии В-лимфоцита с антигеном, встреченным впервые, образуются плазмочиты, выделяющие антитела именно против него. Образуется клон В-лимфоцитов, ответственный за реакцию с конкретным антигеном. При повторной реакции плазмочиты размножаются и синтезируют антитела гораздо быстрее. Другие клоны В-лимфоцитов не участвуют в реакции [51].

Иммуноглобулины - это гликопротеины, отличающиеся между собой структурными, физико-химическими и биологическими особенностями и подразделяющиеся на 5 классов - IgG, IgM, IgA, IgD, IgE [45].

Антитела класса IgM появляются первыми при контакте с антигенами свидетельствуют об остром воспалительном процессе в организме. IgM играют важную защитную роль на ранних стадиях инфекции. Однако они имеют низкое сродство к антигену, что ограничивает их биологическую активность. Антитела класса IgG количественно преобладают над другими классами антител. Они являются основными защитниками организма от патогенов и появляются спустя какое-то время после того, как произошел контакт с ними. Также IgG играют ключевую роль при вторичном иммунном ответе. Иммуноглобулины класса IgA защищают слизистые оболочки от микроорганизмов и аллергенов. Антитела класса IgE взаимодействуют с рецепторами, которые располагаются на тучных клетках и базофилах. В

результате происходит освобождение гистамина и других медиаторов аллергии, вследствие чего развивается аллергическая реакция. Класс IgD менее всего изучен. Предполагается, что, являясь основным рецепторным иммуноглобулином на поверхности В-лимфоцитов, он выполняет важную контролирующую функцию в иммунном ответе, выступая активатором межклеточных взаимодействий [42, 44, 46].

По данным литературы, гуморальный иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* характеризуется повышением уровня IgM-, IgA- и IgG-антител. Позже, в эпителии СОЖ нарушается синтез секреторного IgA, а количество IgG-продуцирующих клеток, наоборот, увеличивается [52]. При гиперпродукции IgG рецепторы Т-супрессоров, участвующих в регуляции местного иммунного ответа, оказываются заблокированными иммунными комплексами (ИК). При этом фиксация ИК приводит к нарушению тканевого метаболизма, что способствует усугублению дистрофических процессов в СОЖ и торможению процессов регенерации [47].

Выделяют следующие фазы гуморального иммунного ответа на *H. pylori*-инфекцию:

- I – фаза первичного иммунного ответа - включает секретирование IgM в ответ на проникновение *H. pylori* в СОЖ;
- II – фаза вторичного иммунного ответа - заключается в увеличении количества IgA-плазмоцитов собственной пластинки СОЖ, секретирующих sIgA;
- III – фаза включения иммуноглобулинов “второй линии защиты”. Нарушение сборки молекулы sIgA при дистрофических изменениях эпителиальных клеток вызывает локальное снижение IgA-продуцирующих плазмоцитов и персистирование инфекции. Антигены *H. pylori* попадают в кровь, где образуются циркулирующие иммунные комплексы, часть которых депонируется в СОЖ, что вызывает переключение плазмоцитов на синтез IgG;
- IV – фаза формирования хронического гастрита. При дальнейшем персистировании *H. pylori* инфекции к воспалительному процессу

подключаются цитокины и комплемент - зависимые реакции, что приводит к усилению деструкции эпителия и атрофическим процессам;

V – фаза формирования аутоиммунной деструкции СОЖ[53].

Особую роль в местном гуморальном иммунном ответе играет секреторный IgA (sIgA). Плазматические клетки СОЖ синтезируют димерную молекулу IgA, которая связывается на базальной мембране эпителиальной клетки с трансмембранным белком Fc-рецептором, имеющим в своем составе гликопротеид – секреторный компонент. Пройдя с помощью транцитоза эпителиальную клетку, димерная молекула IgA присоединяет секреторный компонент, который придаёт ей устойчивость к протеолизу. sIgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов к эпителию слизистой оболочки, что блокирует их поступление в кровь. Иммунный комплекс, образованный с участием IgA, не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку, так как данная молекула не связывает компоненты комплемента [54].

Именно IgA принадлежит основная защитная роль от хеликобактерной инфекции. Однако, при хронизации инфекционного процесса, защитных возможностей данного антитела оказывается недостаточно для элиминации возбудителя. При *H. pylori* - ассоциированном гастрите нарушается полимеризация IgA, что приводит к снижению его уровня в желудочном соке и увеличению длительности повреждающего действия бактерии на СОЖ [26].

Синтез антител зависит от иммуногенности белков возбудителя, функционирования системы факторов неспецифической защиты, количества цитокинов Th2-пути иммунного ответа [55].

Антигены *H. pylori* активируют макрофаги собственной пластинки СОЖ, которые в ответ секретируют провоспалительные цитокины - IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , способствующие хемотаксису. Активированные макрофаги способны выделять IL-12, который стимулирует выработку IFN- $\gamma$  натуральными киллерами. Высокая концентрация IFN- $\gamma$  приводит к блокированию продукции Th2

цитокинов (IL-4 и IL-10) и возбуждению продуктов Th1 цитокинов, что приводит к сдвигу иммунного ответа в сторону клеточного звена [56,57].

Особенность патогенеза хеликобактерной инфекции заключается в несостоятельности гуморального иммунитета, отсутствии элиминации бактерий под воздействием антител. Это связано с дефицитом секреторных IgA, невозможностью выделения IgG в просвет желудка. Бактерия, проникшая в слой желудочной слизи, становится недоступной для антител [58].

Ещё одной особенностью бактерии *H.pylori*, влияющей на исход заболевания, является её способность снижать иммунный ответ организма хозяина. Липополисахариды бактериальной клеточной стенки обладают низкой биологической активностью, что препятствует образованию адекватного уровня специфических антител и способствует формированию иммунологической толерантности. Кроме того, при длительном хроническом воспалении ряд факторов, связанных с истощением макроорганизма и ингибирующим действием микроорганизма, приводит к угнетению продукции антител [56].

Таким образом, несостоятельность местного гуморального иммунитета приводит к персистенции микроорганизма в СОЖ. Длительная колонизация бактерией способствует поддержанию хронического воспалительного процесса, повреждению слизистой оболочки, а также оказывает иммуносупрессивное воздействие на макроорганизм [27].

## 2 Материалы и методы

### 2.1 Материалы

В работе представлены результаты комплексного лабораторного обследования больных хроническим гастритом общей численностью 85 человек (42 мужчин и 43 женщин), 25 больных хроническим атрофическим гастритом (11 женщин и 14 мужчин). Возраст пациентов составил от 20 до 70 лет (средний возраст  $44,8 \pm 1,9$  лет). Контрольную группу составили 85 практически здоровых добровольцев (43 мужчин и 42 женщин) в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст  $47,4 \pm 1,3$  лет), без гастроэнтерологических жалоб и изменений СОЖ по данным фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Во всех группах исследования была сопоставимость количества молодых и пожилых лиц.

Отбор больных и набор клинического материала производился методом случайной выборки по мере поступления в гастроэнтерологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера.

В исследование не включались пациенты, имеющие сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения, лица старше 70 лет и пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Диагноз хронический атрофический гастрит устанавливался врачом гастроэнтерологом на основании результатов ФЭГДС и морфологического исследования СОЖ.

Материалом исследования выступила венозная кровь, которая бралась из локтевой вены утром натощак, в пробирки Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).



## 2.2 Методы

### 2.2.1 Серологические методы исследования

У всех обследованных пациентов определяли наличие микроорганизма *H. pylori* путём определения титра специфических антител к антигену *CagA*. Титры антител менее 30 ЕІU считали отрицательным результатом определения, от 30 ЕІU и более - положительным результатом [59].

Серологическая диагностика ХАГ тела желудка включала определение уровня пепсиногенов (пепсиноген-1, пепсиноген-2) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «СтатФакс-3000», используя тест-систему «Гастропанель» [60]. Диагноз выраженного атрофического гастрита (ХАГ) ставили на основании уровня пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значения соотношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 менее 3. Концентрацию пепсиногена-1 от 25 до 50 мкг/л со значением соотношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3 – относили к слабо и средне выраженной атрофии тела желудка (ХГ). Окончательный диагноз устанавливался по результатам биопсии.

К практически здоровым лицам относили пациентов с отсутствием гастроэнтерологического анамнеза, отсутствием жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ, уровнем пепсиногена-1 более 50 мкг/л в сыворотке крови и соотношением пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3.

### 2.2.2 Иммунологические методы исследования

При изучении лимфоцитов оценивают их количество в периферической крови и функциональную активность. Определение количества клеток проводят с учетом дифференцировочных антигенов на их поверхности. Идентификация клеток по экспрессии CD-маркеров, расположенных на поверхности мембраны или внутри клетки, получила название иммунофенотипирования (ИФТ). Осуществляется с помощью меченных флуорохромами или ферментами моноклональных антител (МКАТ). Данный метод широко применяется для диагностики заболеваний.

Используемые для ИФТ методы, в зависимости от способа учета результатов реакции, делятся на две группы: с автоматизированным и с неавтоматизированным учетом. К автоматизированным методам относится проточная цитометрия с использованием МКАТ, меченных флуорохромами. Неавтоматизированные методы включают иммуноцитохимию и непрямую иммунофлуоресценцию, при использовании которых необходимым этапом исследования является выделение из крови фракции мононуклеаров.

В данной работе при исследовании иммунного статуса использовался метод непрямой иммунофлуоресценции лимфоцитов с помощью МКАТ к  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD95^+$ ,  $HLA-DR^+$  (ОО «Сорбент» г. Москва).

Выделение лимфоцитов осуществляли центрифугированием в градиенте плотности фиколл-верографин ( $\rho=1,077$ ) по методу А. Воуим (1968). Концентрацию лимфоцитов подсчитывали в камере Горяева. При контроле морфологического состава лейкоцитарных взвесей определялась чистота выхода лимфоцитов, которая составляла не менее 97%, жизнеспособность лимфоцитов соответствовала 98-100%. Выделенные лимфоциты использовали для определения иммунного статуса. Отмытые лимфоциты инкубировали с тестируемым моноклональным антителом 45 минут при  $t +40C^0$ . Дважды отмывали в растворе Хенкса и затем инкубировали с ФИТЦ-мечеными антителами 30 минут при  $t+40C^0$ . После того как клетки отмыли, они готовы для наблюдения. Окрашенные клетки просматривались с помощью флуоресцентного микроскопа под водной иммерсией. Количество антиген-позитивных клеток определяли, как процент флуоресцирующих клеток, при просмотре 100 лимфоцитов за вычетом процента флуоресцирующих клеток, наблюдаемых в препарате отрицательного контроля. В качестве отрицательного контроля использовали препараты, подготовленные аналогичным образом, за исключением того, что вместо МКАТ клетки обрабатывали раствором Хенкса.

Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G и Е в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА)[61]. Состояние гуморального звена иммунитета оценивали по уровням относительного синтеза IgA (IgA/CD19<sup>+</sup>), IgE (IgE/CD19<sup>+</sup>), IgG (IgG/CD19<sup>+</sup>), IgM (Ig M/CD19<sup>+</sup>).

Используемый твердофазный метод иммуноанализа основан на принципе «сэндвича». Анализ проводится в две стадии. На первой стадии используют калибровочные пробы с известной концентрацией Ig (А,М,G) и исследуемые образцы инкубируются в лунках планшета с иммобилизованными моноклональными антителами к Ig (А,М,G). Затем планшет отмывается. На второй стадии связавшийся в лунках Ig обрабатывают конъюгатом МКАТ к данному Ig с пероксидазой. После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы выявляют ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена. Интенсивность окраски хромогена пропорциональна концентрации Ig в анализируемом образце. После остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом результаты учитываются фотометрически. Концентрацию Ig в пробах определяют по калибровочному графику.

### 2.2.3 Статистические методы исследования

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MSExcel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ StatisticaforWindows 8.0 и MicrosoftExcel, 2010. Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и персентиля (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>) [62]. Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$ [63].

### 3 Результаты исследования

Из текста выпускной квалификационной работы изъяты результаты интеллектуальной деятельности, которые имеют потенциальную коммерческую научную ценность в силу неизвестности их третьим лицам.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АПК – антигенпрезентирующий комплекс

АФК – активные формы кислорода

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ИК – иммунный комплекс

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИФТ – иммунофенотипирование

МКАТ – моноклональные антитела

НРЖ – некардиальный рак желудка

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХАГ – хронический атрофический гастрит

ХГ – хронический гастрит

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Sipponen P. Chronic gastritis / P. Sipponen, H. Maaroos // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 50(6). – p. 657– 667.
2. Shetty V. Helicobacter pylori in Dyspepsia: Phenotypic and Genotypic Methods of Diagnosis / V. Shetty, M. Ballal, G. Balaraju, S. Shetty [and oth.] // *Journal of Global infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 9(4). – p. 131 – 134.
3. Hamid Reza GhasemiBasir. Correlation between the Intensity of Helicobacter pylori Colonization and Severity of Gastritis / Hamid Reza GhasemiBasir, M. Ghobakhlou, P. Akbari [and oth.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2017. – Vol. 2017. – p. 5.
4. Díaz P. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression / P. Díaz, M. Valenzuela Valderrama, J. Bravo, A. Quest // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 5.
5. Parikh N. Helicobacter Pylori / N. Parikh, R. Ahlawat // *StatPearls*. – 2019.
6. Yi-Ying Wu. Recruitment of CCR6<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory gastric infiltrating lymphocytes in Helicobacter pylori gastritis / Yi-Ying Wu, Chin-Tung Hsieh, G. Tsay [and oth.] // *Helicobacter*. – 2019. – Vol. 24 (1).
7. Рудой, А. С. Хронический гастрит и вопросы канцерпревенции / А. С. Рудой, А. Н. Януль, А. М. Урываев, Л. А. Якимович // *В помощь войсковому врачу*. – 2014. – с. 25 – 30.
8. Грищенко, Е. Б. Хронические гастриты в клинической практике врача - гастроэнтеролога / Е. Б. Грищенко // *ConsiliumMedicum*. – 2011. - № 08. – с.8 – 12.
9. Габибов, Р. С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией Helicobacter pylori / Р. С. Габибов, Р. А. Дадамов, Т. С. Ахмедов // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2016. – Т. 6, № 4. – с. 20 – 24.
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori / World health

organization international agency for research on cancer. - Lyon, 1994. – Vol. 61. - P.7–14.

11. Moss, S. F. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer / Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. – 2017. - № 3(2). – P.183–191.

12. Белова, Г. В. Каскад Correa. Современное состояние проблемы (литературный обзор) / Г. В. Белова, О. С. Руденко // Терапия. – 2018. – № 2. – с. 42 – 48.

13. Correa, P. A. Human model of gastric carcinogenesis // Cancer Res. – 1988. – Vol. 48. – P. 3554–3560.

14. Минушкин, О. Н. Функциональная гастроэнтерология: Хронический гастрит / О. Н. Минушкин, И. В. Зверков // Лечащий врач. – 2003. - № 5. – с. 24 – 31.

15. Маев, И. В. Что мы знаем о хроническом гастрите / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Г. Андреев, С. А. Кочетов // Фарматека. – Москва. – 2011. - № 10. – с. 10 – 17.

16. Саранцев, Б. В. Система OLGA — новый подход в диагностике и лечении хронических гастритов / Б. В. Саранцев // СТМ. – 2010. - № 3. – с.71 – 72.

17. Белова, Г. В. Каскад Correa: современное состояние проблемы (литературный обзор) / Г. В. Белова, О. С. Руденко // Терапия. – 2018. - № 2. – с.42 – 48.

18. Худайкулова, Ф. Х. Актуальные вопросы изучения хронического гастрита (обзор литературы) / Ф. Х. Худайкулова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. - № 2. – с. 36 – 38.

19. Бабак, О. Я. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при хроническом атрофическом гастрите после проведения антихеликобактерной терапии / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеев // Современная гастроэнтерология. – 2007. – № 6. – 36 – 39.

20. Hwei-Fang Tsai.

Interplay between *Helicobacter pylori* and immune cells in immune pathogenesis of gastric inflammation and mucosal pathology / Hwei-Fang Tsai, Ping-Ning Hsu // Cellular and Molecular Immunology. – 2010. - № 7(4). – P.255–259.

21. Bockerstett, K. A. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines / K. A. Bockerstett, R. J. Di-Paolo // Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. – 2017. – Vol. 4. – Is. 1. – p. 47–53.

22. Коляда, Е.А. Особенности цитокиновой регуляции при хроническом гастрите и при хроническом атрофическом гастрите / Выпускная квалификационная работа бакалавра // Сибирский федеральный университет. – Красноярск. – 2016.

23. Shcherbak V. A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis / Abstracts of 12-th International Congress of immunology // Clinical and Investigative Medicine. – 2004. – Vol. 27(4). – P. 597.

24. Щербак, В. А. Новые данные об этиологии и патогенезе хронических гастродуоденитов у детей / В.А. Щербак, Н. М. Щербак // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – С.148 – 155.

25. Пасечников, В. Д. Состояние иммунного ответа у пациентов с *H.pylori*-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом и ранним раком желудка в зависимости от серотипа возбудителя / В. Д. Пасечников, Л. Р. Джанибекова, С. З. Чуков // Практическая медицина. – 2012. - № 3(58).

26. Шкитин, В. А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В. А. Шкитин, А. И. Шпирна, Г. Н. Старовойтов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т.4, № 2. – с.128 – 145.

27. White, J. R. Differential inflammatory response to *Helicobacter pylori* infection: etiology and clinical outcomes / J. R. White, J. A. Winter, K. Robinson // Journal of Inflammation Research. – 2015. - № 8. – P.137 – 147.



28. Исаева, Г. Ш. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori* / Г. Ш. Исаева, Р. И. Валиева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 1. – с. 14 – 23.
29. Звягинцева, Т. Д. Хронический гастрит / Т. Д. Звягинцева, Я. К. Гаманенко // ЛікиУкраїни. – 2012. - № 3. - с. 28 – 37.
30. Арсаханова, Г. А. Всё о гастрите / Г. А. Арсаханова // Электронный междисциплинарный научный журнал Интернетнаука. – 2016. – Т. 2, № 12. – с. 119 – 125.
31. Хронический атрофический гастрит – причины, симптомы, диагностика и лечение [электронный ресурс] – режим доступа: [[https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija\\_gastroenterologia/chronic-atrophic-gastritis](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_gastroenterologia/chronic-atrophic-gastritis)]
32. Диагностика гастрита: анализы крови и инструментальные методы [электронный ресурс] – режим доступа: [<http://gastromedic.ru/gastrit/diagnostika-gastrita.html>]
33. Кашин, С. В. Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*: современные стандарты диагностики и новые возможности эндоскопии / С. В. Кашин, Е. Л. Никонов, Л. В. Кудрявцева // Вестник Медси. – 2017. - № 30. – с. 194.
34. Tsung-Hsing Chen. Linked color imaging can help gastric *Helicobacter pylori* infection diagnosis during endoscopy / Tsung-Hsing Chen, Chen-Ming Hsu, Hao-Tsai Cheng [and oth.] // Journal of the Chinese Medical Association. – 2018. – Vol. 81 (12). – p. 1033 – 1037.
35. Graham, D. Y. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review / D. Y. Graham, M. Miftahussurur // Journal of Advanced Research. – 2018. – Vol. 13. – p. 51 – 57.
36. Бектаева, Р. Р. Современные подходы к диагностике и лечению предраковых заболеваний желудка / Р. Р. Бектаева, В. В. Бенберин // Дневник казанской медицинской школы. – 2016. – № 2. – с. 11 – 13.

37. Вялов, С. С. Хронический гастрит: клинические варианты и лечение / С. С. Вялов // ConsiliumMedicum. – 2017. – Т. 19, № 8. – с. 103 – 109.
38. Симаненков, В. И. Хронический гастрит: инструкции по применению лекарственных препаратов / В. И. Симаненков, С. С. Вялов // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 8. – с. 129 – 133.
39. Габибов, Р. С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / Р. С. Габибов, Р. А. Дадамов, Т. С. Ахмедов // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т.6, № 4. – с. 20 – 24.
40. Булгаков, С. А. Опыт лечения пациентов с *H. pylori* - ассоциированными заболеваниями / С. А. Булгаков // Медицинский совет. – 2017. - № 20. – с. 103 – 107.
41. Wang, Y. Gastritis – causes, symptoms and treatment [электронный ресурс] – режим доступа: [<https://qsota.com/gastritis/>]
42. Хаитов, Р. М. Иммунология: Учебник / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович // Издательство «Медицина». – Москва. – 2000. – 432 с.
43. Иммунная система человека – строение и функции [электронный ресурс] – режим доступа: [<https://fit-baza.com/immunnaya-sistema-cheloveka/>]
44. Анохина, Н. В. Общая и клиническая иммунология: конспект лекций / Н. В. Анохина // Конспекты, шпаргалки, учебники «ЭКСМО». – 2007. – 160 с.
45. Шеховцова, Н. В. Основы иммунологии / Н. В. Шеховцова // Учебное пособие. – Ярославль. – 2009. – 120с.
46. Ярилин, А. А. Основы иммунологии: учебник / А. А. Ярилин // Издательство «Медицина». – Москва. – 1999. – 608 с.
47. Агеева, Е. С. Динамика взаимодействия локального и системного иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori* / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева // Вестник хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2014. – № 8. – с.11 – 13.

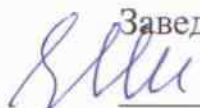
48. Павлов, О. Н. Реакции иммунной системы слизистой оболочки на *Helicobacter pylori* / Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2012. - № 3. – с.41 – 47.
49. Cadamuro, A. *Helicobacter pylori* infection: Host immune response, implications on gene expression and microRNAs / A. Cadamuro, A. Rossi, N. Maniezzo, A. Silva // World journal of gastroenterology. – 2015. – Vol. 20. – p. 1424 – 1437.
50. Дворкин, М. И. Клинико-иммунологические сдвиги у хеликобактериозных больных гастритом / М. И. Дворкин, И. М. Дворкин // Аллергология и Иммунология. – 2010. – Т.11. - № 1. – с. 59 – 62.
51. Panawala, L. Difference Between Humoral and Cell Mediated Immunity / L. Panawala // ResearchGate. – 2017. – № 2. – p. 13 – 25.
52. BatoolMutar Mahdi. Immune Response to *Helicobacter pylori* / BatoolMutar Mahdi // Trends in *Helicobacter pylori* Infection. – 2014. - Chapter 2. – p. 79 – 96.
53. Мирутко, Д. Д. *Helicobacter pylori*: патогенность, иммунный ответ организма и перспективы иммуномодулирующей терапии / Д. Д. Мирутко, А. В. Сапотницкий // Вестник БДМУ. – 2009. – № 4. – с. 4 – 6.
54. Moyat M. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection / M. Moyat, D. Velin // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. – Is. 19. – p. 5583 – 5593.
55. Wilson, K. T. Immunology of *Helicobacter pylori*: Insights Into the Failure of the Immune Response and Perspectives on Vaccine Studies / K. T. Wilson, J. E. Crabtree // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – Is. 1. – p. 288 – 308.
56. Kronsteiner B. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to *Helicobacter pylori* at the interface between pathogenicity and symbiosis / B. Kronsteiner, J. Bassaganya-Riera, C. Philipson, M. Viladomiu [and oth.] // Gut Microbes. – 2016. – Vol. 7. – Is.1. – p. 3 – 21.

57. Козлова, Н. Н. Иммуный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori* / Н. Н. Козлова, В. Д. Прокопенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. - № 3. – с. 62 – 66.
58. TalebiBezminAbadi A. Strategies used by *helicobacter pylori* to establish persistent infection / A. TalebiBezminAbadi // World Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 23. – Is. 16. – p. 2870 – 2882.
59. Бордин, Д. С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике / Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, С. В. Колбасников, Ю. В. Эмбутниекс // Терапевтический архив. – 2018. - № 12. – с. 133 – 139.
60. Катчиева, П. Х. Опыт применения серологических маркеров для выявления желудочной атрофии при неинвазивном скрининге в Карачаево-Черкесской республике / П. Х. Катчиева, С. М. Котелевец // Современная наука и инновации. – 2017. - № 3. – с. 156 – 163.
61. Иммуноферментный анализ [электронный ресурс] – режим доступа: [[http://www.ibmc.msk.ru/content/Education/w-o\\_pass/ММoB/8.pdf](http://www.ibmc.msk.ru/content/Education/w-o_pass/ММoB/8.pdf)]
62. Ксензова, Т. И. Роль иммунофенотипирования клеток костного мозга и ликвора в диагностике множественной миеломы и плазмоклеточного лейкоза / Т. И. Ксензова, Е. В. Аникина, О. В. Ананьева, О. П. Болдырева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 8. - с.101 – 106.
63. Smirnova, O. V. Features of humoral immunity in *H. pylori* - associated diseases of stomach / O. V. Smirnova, V. Tsukanov, E. Kasparov, A. Sinyakov // *Helicobacter*. – 2016. – Vol. 21. – № S1. – p.162.

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

 Е. И. Шишанцкая

« 7 » июня 2019 г.

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

06.03.01 Биология

Особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета  
при хроническом гастрите, инфицированном *H. pylori*

Научный руководитель  профессор, д.м.н.

О. В. Смирнова

Выпускник



Ю. В. Бубнова

Красноярск 2019